

**Untersuchungen zur Korrelation
der Cholinesterase-Ausgangsaktivität des menschlichen
Serums und der Restaktivität nach Vergiftung mit
DFP (Diisopropyl-Fluor-Phosphat)**

von

Ulrich Wolf
aus Jüterbog

1980

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. H.-B. Wuermeling

UNTERSUCHUNGEN ZUR KORRELATION DER CHOLINESTERASE-
AUSGANGSAKTIVITÄT DES MENSCHLICHEN SERUMS UND DER
RESTAKTIVITÄT NACH VERGIFTUNG MIT DFP (DIISOPROPYL-
FLUOR-PHOSPHAT)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Ulrich Wolf
aus
Jüterbog

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten
Referent: Prof. Dr.Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt
Korreferent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling
Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.1980

A	<u>EINLEITUNG</u>	1
	1. Genetik des Abbaus von Paraaxon	
	im menschlichen Serum	1
	2. DFP und seine toxische Wirkung	8
B	<u>PROBLEMSTELLUNG</u>	12
C	<u>EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN</u>	13
	1. Versuchsanordnung	14
	a) Versuchspersonen	14
	b) Gewinnung des Serums	14
	c) Angewandtes Meßverfahren	15
	d) Inkubation mit DFP	16
	e) Messung der Serumcholinesterase-	
	Aktivität und deren Restaktivität	17
	nach Vergiftung mit DFP	17
	f) Berechnung der Serumcholinesterase-	
	Restaktivität	18
	g) Präzisionsbestimmung der Messung der	
	ChE-Hemmung durch DFP	19
	2. Versuchsergebnisse	22
D	<u>AUSWERTUNG</u>	29
E	<u>DISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG</u>	36
F	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	38



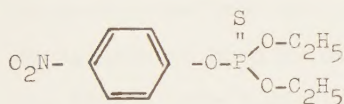
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546212_0092

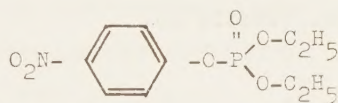
A EINLEITUNG

1. Genetik des Abbaus von Paraoxon im menschlichen Serum

E 605 (O,O-Diäthyl-O-(p-nitro-phenyl)-thiophosphat), vor allem als Schädlingsbekämpfungsmittel bekannt, wird im Organismus des Warmblüters durch Austausch von Schwefel gegen Sauerstoff zu E 600 (O,O-Diäthyl-O-(p-nitro-phenyl)-phosphat) umgebaut:



E 605



E 600

Durch die weitgehend irreversible Hemmung der Acetylcholinesterasen (E.C. 3.1.1.7. bzw. 3.1.1.8.) durch E 600 kommt es zur Kumulation von freiem Acetylcholin, welches nicht mehr in das unwirksame Cholin und Essigsäure abgebaut werden kann. Die Folge ist eine Dauerdepolarisation an den cholinergen Synapsen.

Die Hemmung der Cholinesterasen beruht darauf, daß E 600 an den gleichen Rezeptor wie Acetylcholin tritt und das Enzym durch Phosphorylierung blockiert.

Geldmacher- von Mallinckrodt et al. (1969) fanden, daß E 600 in $1,6 \cdot 10^{-7}$ molarer Konzentration zunächst in allen Fällen zur völligen Vergiftung der acetylcholin-spaltenden Enzyme des menschlichen Serums führt (Messung

in der Warburg-Apparatur nach der Methode von Friedberg und Sakai (1958)).

Daraufhin wurde die E 600 Konzentration auf $3,2 \cdot 10^{-8}$ gesenkt. Die Inkubationszeit betrug 60 Minuten bei 37°C . Die Messungen der Cholinesterase-Aktivität von menschlichen Seren nicht verwandter Personen ergaben jetzt unterschiedlich hohe Restaktivitäten, wobei eine Aufteilung der Serumcholinesterase-Restaktivität, ausgedrückt in Prozent der Ausgangsaktivität, in eine niedrige, eine mittlere und eine hohe Gruppe möglich war (s. Tabelle I).

Tabelle I

Serumcholinesterase-Restaktivität, ausgedrückt in Prozent der Ausgangsaktivität von 192 menschlichen Seren nach Vergiftung mit E 600 (Paraoxon) $3,2 \cdot 10^{-8}\text{M}$.

(Anti-ChE-Technik, Geldmacher- von Mallinckrodt et al., 1973)

n	Gruppe	gemessene Werte der ChE-Restaktivität in % der Ausgangs- aktivität
128	I	0,0 - 6,0
46	II	12,0 - 22,0
18	III	30,0 - 50,0

Untersuchungen von Geldmacher- von Mallinckrodt et al. (1973) an 35 Familien mit 52 Kindern (Anti-ChE-Technik) ergaben, daß der festgestellte Polymorphismus der menschlichen Serumparaoxonase möglicherweise genetisch determiniert ist und einem einfachen Zwei- Allele-Modell folgt.

Obwohl zur Zeit noch ungeklärt ist, ob die Aktivitätsunterschiede durch quantitative Unterschiede des gleichen Enzymproteins oder durch das Vorliegen verschiedener Enzymproteine bedingt sind und bei etwaigen Unterschieden über die jeweilige elektrophoretische Beweglichkeit noch keine Aussage gemacht werden kann (s. IUPAC- IUB- Empfehlungen, 1971), wählten Geldmacher- von Mallinckrodt et al. (1973) zur einfachen Darstellung ihrer Ergebnisse die folgenden Bezeichnungen (Tabelle II):

Tabelle II

Gewählte Bezeichnung für die Paraoxonasetypen

Serumcholin- esterase- Restaktivität	Serum- Paraoxonase- Aktivität	Paraoxonasetyp	
		früherer Name	neuer Name
niedrig	niedrig	Gruppe I	1 - 1
mittel	mittel	Gruppe II	2 - 1
hoch	hoch	Gruppe III	2 - 2

Die Ergebnisse der Familienuntersuchungen sind in Tabelle III wiedergegeben. Sie widersprechen in keinem Fall dem angenommenen Modell und machen es wahrscheinlich, daß der Polymorphismus der menschlichen Serumparaoxonase genetisch determiniert ist.

Tabelle III

Serumparaoxonase-Typen bei 35 Familien mit 52 Kindern
(Anti-ChE-Technik)

Eltern		Kinder		
Paarungen	Familien	Typ		
		1 - 1	2 - 1	2 - 2
	n	n	n	n
1 - 1x1 - 1	12	13	-	-
1 - 1x2 - 1	11	9	8	-
1 - 1x2 - 2	2	-	3	-
2 - 1x2 - 1	4	3	3	1
2 - 1x2 - 2	4	-	5	4
2 - 2x2 - 2	2	-	-	3
	35	25	19	8

Diese und weitere Messungen von Geldmacher-von Mallinckrodt et al. (1979) an insgesamt 99 Familien mit 180 Kindern bestätigten den genetisch determinierten Polymorphismus der menschlichen Serumpara-oxonase.

Die trimodale Verteilung der gemessenen Cholinesterase-Restaktivitäten konnte durch Untersuchungen an 799 nicht verwandter Personen von Geldmacher-von Mallinckrodt et al. (1979) gesichert werden.

In einem gewissen Widerspruch dazu steht, daß Zech und Zürcher (1974) nach der direkten spektrophotometrischen Methode nach Krisch (1968) bei 619 Seren und Playfer (1976) eine Aufteilung der Paraoxonase- Aktivität in zwei Gruppen annehmen.

Dumbach (1976) wies nach, daß, im Gegensatz zu der Annahme von Zech und Zürcher (1974), eine Mischverteilung aus drei Normalverteilungen vorliegt, wobei die dritte Aktivitätsgruppe bei etwa $400 \mu\text{Mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{l}^{-1}$ beginnt.

Ein weiteres gewichtiges Argument für die Gültigkeit der vorhergenannten Aussagen wurden von Geldmacher-von Mallinckrodt et al. (1979) erbracht, indem die Übereinstimmung der Hardy- Weinberg- Regel mit der Verteilung der drei Paraoxonase- Typen gezeigt werden konnte.

Die Aussagekraft des Chi- Quadrat- Anpassungstestes ist bei den 799 beobachteten Fällen, welche nach

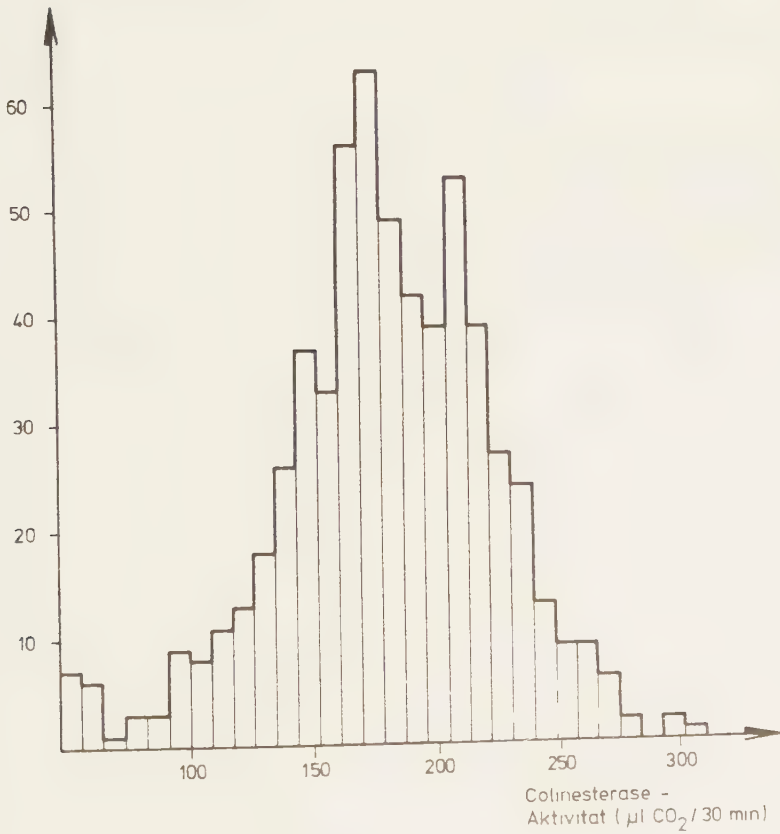
der Anti-Che-Technik gemessen wurden, sehr groß. Die Ergebnisse, die Playfer et al. (1976) erzielte und die auf einer Aufteilung der Paraoxonase- Aktivität in zwei Gruppen basieren, erlauben keine eindeutige Entscheidung, da die Gültigkeit der Hardy-Weinberg- Regel aufgrund seiner Versuchsbedingungen nicht getestet werden konnte.

Die Korrelation der Cholinesterase- Ausgangs- und Restaktivität wurde an 608 Personen untersucht. Abbildung 1 zeigt ein Histogramm der Ausgangsaktivität in dieser Gruppe. Es stellt eine Normalverteilung dar. Nur 13 sehr niedrige Cholinesterase- Ausgangsaktivitäten unterscheiden sich deutlich von den anderen 595 Werten. Die einfache lineare Regression für Cholinesterase- Ausgangs- und Restaktivität bei den 608 ausgewerteten Fällen ergab einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,033$ (Dumbach, 1976). Dies beweist die Unabhängigkeit. Die 13 Werte mit sehr niedrigen Ausgangsaktivitäten zeigten ebenfalls keinerlei Abhängigkeit.

Abbildung 1

Häufigkeitsverteilung der Serumcholinesterase-
Aktivität von 608 Personen:

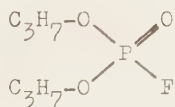
Anzahl der Probanden



2. DFP und seine toxische Wirkung

In der Literatur soll Paraoxonase auch den Abbau von Diisopropylfluor- phosphat (DFP) bewirken (Augustinsson und Heimbürger, 1954 a und e; Mounter, 1954).

Strukturformel von DFP:



Als ausgeprägtes lipophiles Organophosphat besitzt DFP einen hohen Dampfdruck, eine große Affinität zu den aktiven Zentren verschiedener Hydrolasen und damit eine hohe Systemtoxizität. So konnten nach accidentellen DFP- Intoxikationen bei 10 Patienten (Erdmann, 1960; Moore, 1956; Schlaak, 1966; Sedan, 1952) je nach Grad der Vergiftung unterschiedliche Symptome beobachtet werden.

Bei den leichteren Vergiftungen stand die Augensymptomatik im Vordergrund. Die Patienten klagten über Augenstechen, Sehstörungen, Schmerzen hinter den Augen, Schwierigkeiten beim Fixieren naher Gegenstände und Dämmersehen. Bei allen ließ sich eine extreme Miosis feststellen, die auch durch wiederholte Mydriatikagaben nicht aufgehoben werden konnte. Während diese Miosis bei den neun leichten Intoxikationen nahezu den einzigen erheblichen pathologischen

Befund darstellte, bot der schwervergiftete Patient ein vollständig anderes Bild. Er war zum Zeitpunkt der Einlieferung in die Klinik bereits bewußtlos und machte einen schwerkranken Eindruck. Seine Haut war zyanotisch verändert, auskultatorisch fanden sich Zeichen eines Lungenödems. Der Muskeltonus war bei normal auslösbaren Reflexen erhöht. Es bestand ferner eine Miosis, Hypersalivation und eine äußerst flache Atmung.

Den Nachweis der enzymatischen Spaltung des DFP erbrachten zum ersten Mal Mazur und Bodanski (1946 a). Sie fanden, daß sich sowohl im Plasma als auch in den Geweben von Kaninchen und Menschen ein DFP- hydrolysierendes Enzym befindet, welches sich nicht mit einer bekannten Cholinesterase oder Phosphatase identisch zeigte. Bei ihren Untersuchungen wurde DFP nur in einem extrem niedrigen Anteil an der Alkyl-Esterbindung, jedoch im entscheidenden Maße an der Phosphor- Fluor- Bindung gespalten.

Mazur und Bodanski (1946 b) gelang es, das verantwortliche Enzym unter Verlust der Phosphatase-, Esterase- und Cholinesterase- Aktivität auf das 30- fache zu konzentrieren.

Augustinsson und Heimbürger (1954 a,b,c,d,e; 1955 a und b; 1957) beschäftigten sich im Rahmen ihrer Forschungen über die enzymatische Hydrolyse von organischen Phosphorverbindungen in erster Linie mit Tabun.

Bei sieben verschiedenen Tierarten sowie beim Menschen fanden sie ein organische Phosphorverbindungen hydrolysierendes Enzym, das sie "Tabunase" nannten. Diese ist jedoch nicht spezifisch für Tabun, und so führten die Autoren eine allgemeine Bezeichnung für die organische Phosphorverbindungen hydrolysierenden Enzyme ein, nämlich "Phosphorylphosphatase".

Es zeigte sich eine verminderte Hemmung der Cholinesterase durch Alkylphosphate bei Anwesenheit dieses Fermentes (Augustinsson und Heimbürger, 1954 b).

In einer weiteren Arbeit untersuchten Augustinsson und Heimbürger (1954 a) die Spezifität der Phosphorylphosphatase. Sie stellten fest, daß von ihr Tabun, DFP wie auch E 600 (Paraoxon) hydrolysiert werden, E 600 jedoch noch durch "andere" Enzyme gespalten werden kann.

In vergleichenden Experimenten zwischen Tabun und E 600 wiesen Augustinsson und Heimbürger (1954 e) nach, daß speziell im Kaninchenblut zwei Enzyme vorhanden sind, wobei jedes Enzym jedes Substrat spaltet.

Das Enzym, welches E 600 spaltet, von Aldridge A- Esterase genannt (Aldridge, 1953 a und b), ist nicht identisch mit der Phosphorylphosphatase (Tabunase).

Augustinsson vermutete deshalb, daß E 600 sowohl durch die Aldridge'sche A- Esterase als auch durch eine Phosphorylphosphatase hydrolysiert wird.

Mounter (1954) wies nach, daß die A- Esterase im Kaminchenserum für die Hydrolyse von DFP, Tetraäthylpyrophosphat, Paraoxon und p- Nitrophenyl- azetat verantwortlich ist.

B PROBLEMSTELLUNG

Bis jetzt liegen bereits zahlreiche Arbeiten über den enzymatischen Abbau von Alkylphosphaten vor. Dabei ergab die von Geldmacher- von Mallinckrodt et al. (1972, 1979) durchgeführte Prüfung der Frage, ob eine Abhängigkeit zwischen der Cholinesterase- Ausgangs- und Restaktivität nach Vergiftung mit Paraoxon besteht, daß dies nicht der Fall ist.

Dies beweist die einfache lineare Regression für Cholinesterase- Ausgangs- und Restaktivität bei 608 ausgewerteten Fällen mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,033$ (Dumbach, 1976).

Ältere Untersuchungen behaupteten, daß das gleiche Enzym den Abbau von DFP (Diisopropylfluor- phosphat) und Paraoxon (O,O-Diäthyl-O-(p-nitro-phenyl)-phosphat) verursache (Augustinsson und Heimbürger, 1954 a und e; Mounter, 1954).

Wäre diese Annahme richtig, müßten die Restaktivitäten nach Vergiftung mit DFP den gleichen Polymorphismus aufweisen wie nach Vergiftung mit Paraoxon, und es dürfte keine Abhängigkeit zwischen der ChE- Ausgangsaktivität und Restaktivität nach Vergiftung mit DFP bestehen.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, diese Frage für menschliche Serumproben nach Vergiftung mit DFP zu prüfen.

C EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

Verwendet wurde die Anti- ChE- Technik (Geldmacher-von Mallinckrodt et al., 1969), da eine spektrophotometrische Meßmethode analog dem Meßverfahren nach Krisch (1968) nicht in Frage kam. Eine Messung des aus DFP abgespaltenen F^- ist wegen der Schwierigkeiten bei der Bestimmung einer F^- - Konzentration im Serum in so geringen Mengen bis heute zu aufwendig. Bei den Untersuchungen diente Butyrylcholinjodid als Substrat. Dies ist ein spezifisches Substrat, das einen sehr schnellen Abbau durch die Pseudocholinesterase des Serums erfährt, jedoch nicht von der Acetylcholinesterase des Serums umgesetzt werden kann. Diese Anwendung ermöglicht spezifische enzymatische Tests im Serum, weil dadurch Aktivitäten anderer Enzyme, vor allem die der Acetylcholinesterase, ausgeschlossen werden (Goedde, Doenicke und Altland, 1967).

Durch diese Substratspezifität kann selbst in einem hämolytisch gewordenen Serum, bei Anwendung von Butyrylcholinjodid als Substrat, keine Störung durch die Erythrozyten- Acetylcholinesterase eintreten. Ein weiterer Vorteil von Butyrylcholinjodid ist, daß bei gleicher Serummenge (0,15ml) die CO_2 - Entwicklung mehr als das Doppelte als bei Einsatz von Acetylcholinjodid beträgt und so die Meßdauer auf die Hälfte der Zeit verkürzt werden kann (Lindorf, 1971; Megerle, 1975)

1. Versuchsanordnung

a) Versuchspersonen

Probanden waren eine Zufallsauswahl aus Blutspendern der Blutbank der Universitätspoliklinik Erlangen, Studenten, den Untersuchern sowie Personen aus ihren Bekanntenkreisen.

Es handelte sich in allen Fällen um gesunde, nicht blutsverwandte Personen, die zum Zeitpunkt der Untersuchungen wissentlich an keinen Erkrankungen litten, insbesondere nicht an Leberkrankheiten und an Diabetes mellitus.

b) Gewinnung des Serums

Den Probanden wurde entweder im Rahmen ihrer Blutspende oder von den Untersuchern 10 ml Venenblut entnommen und noch am gleichen Tag bei 1600 U/min 15 Minuten zentrifugiert.

Bei korrektem Zentrifugieren zeigte sich keine Hämolyse. Das überstehende Serum wurde anschließend sofort abpipettiert und im Kühlschrank bei 5°C nicht länger als 3 Tage bis zur Versuchsdurchführung aufbewahrt.

Cholinesterase- Ausgangs- und Restaktivitäten änderten sich in dieser Zeit nicht, wie in Vergleichsmessungen festgestellt wurde.

c) Angewandtes Meßverfahren

Die Serumcholinesterase- Restaktivität wurde in einer Warburg- Apparatur vom Typ V 85 der Firma Braun, Melsungen, nach der manometrischen Methode von Ammon (1934) in der Modifikation von Friedberg und Sakai (1958), jedoch bei einem pH- Wert von 7,2 bestimmt.

Da sich bei den Versuchsreihen herausstellte, daß DFP auch bei Lagerung im Tiefkühlfach (-18°C) nach ca. 2 - 3 Monaten kontinuierlich in seiner Wirkung als Cholinesterasehemmer nachläßt (die Werte der abgelesenen Restaktivitäten wurden immer höher), wurde unter Beachtung aller Kautelen folgender Ansatz gewählt:

DFP- Ansatz:

Giftlösung I: 1 μl DFP Reinsubstanz wurde mit einer geeichten Mikropipette in 135 ml Aqua bidest. gelöst. Als Gefäß diente ein 250 ml Erlmeyer- kolben mit Schliffstopfen.

Diese Mischung wurde 8 Minuten lang geschüttelt.

Giftlösung II: Mit einer geeichten Mikropipette wurden aus der Giftlösung I 5 μl in 40 ml einer Verdünnungslösung überführt, die aus 10 Teilen einer

0,9 %igen NaCl- und 3 Teilen einer 1,26 %igen NaHCO_3 - Lösung bestand. Als Gefäß wurde ebenfalls ein 250 ml Erlmeyerkolben mit Schliffstopfen verwendet.

Auch diese Mischung wurde 8 Minuten lang geschüttelt.

d) Inkubation mit DFP

Zur Vergiftung wurden 0,15 ml Serum mit 1,35 ml der DFP- haltigen Verdünnungslösung (Giftlösung II) im Reagenzglas versetzt, so daß die DFP- Konzentration im Inkubationsansatz $c = 4,80 \cdot 10^{-9}$ molar war.

Von diesen Inkubationsansätzen wurden je 0,5 ml in die Anhangsbirne eines Warburggefäßes pipettiert, das im Hauptraum 1,5 ml einer 0,546 %igen wäßrigen Lösung von Butyrylcholinjodid enthielt. Die Kölbchen wurden anschließend auf Manometer gesteckt, befestigt und in ein Wasserbad von 37°C gebracht.

Nach einer halben Stunde wurden alle Manometer mit einem Gasgemisch bestehend aus 5 % CO_2 und 95 % N_2 20 Minuten begast.

Nun wurde die Schüttelautomatik noch solange in Gang gehalten, bis die Inkubationszeit von 60 Minuten erreicht war.

e) Messung der Serumcholinesterase- Aktivität und deren Restaktivität nach Vergiftung mit DFP

Nach beendigter Inkubation wurde die Serumverdünnung aus den Anhangsbirnen in die Haupträume der Warburggefäße gekippt und die Schliffstopfen in den Anhangsbirnen durch Drehung um 90° verschlossen.

Bei noch geöffneten Manometerhähnen wurde drei Minuten geschüttelt, anschließend die Manometerfordifferenz abgelesen und mit den Manometerhähnen das System geschlossen.

Der Manometerstand wurde nach weiteren 15 Minuten und 30 Minuten abgelesen und notiert. Die Schüttelautomatik (Schüttelfrequenz 100/min) blieb während dieser 30 Minuten mit Ausnahme des kurzen Ablesevorganges in Betrieb.

Zur Messung der Ausgangsaktivität wurden 0,15 ml Serum mit 1,35 ml reiner Verdünnungslösung versetzt und davon ebenfalls 0,5 ml in die Anhangsbirne eines Warburggefäßes pipettiert. Die weitere Aufarbeitung des unvergifteten Ansatzes war gleich der des vergifteten.

Die Messung der Cholinesterase- Ausgangs- und Restaktivität eines Probandenserums erfolgte in Doppelbestimmung; d.h. es wurden jeweils zwei unvergiftete und zwei vergiftete Ansätze pro Versuch gemessen.

Zur Kontrolle der Eigenhydrolyse liefen je Versuch zwei Leerwerte mit, bei denen die Anhangsbirnen der Warburggefäße nur reine Verdünnungslösung (0,5 ml), die Haupträume Butyrylcholinjodid-Lösung (1,5 ml) enthielten.

Jede Doppelbestimmung wurde bei Restaktivitäten $< 15 \%$ und $> 40 \%$ der Ausgangsaktivität zweimal durchgeführt, so daß in diesen Fällen in zwei Versuchsabläufen drei verschiedene Seren mit jeweils insgesamt vier Leerwerten, vier unvergifteten und vier vergifteten Ansätzen geprüft wurden.

f) Berechnung der Serumcholinesterase- Restaktivität

Von den nach 30 Minuten ermittelten Manometerwerten wurden die Manometervordifferenzen abgezogen und anschließend mit den entsprechenden Manometerkonstanten (Süllmann, 1964) multipliziert. Es erfolgte eine entsprechende Berechnung für die beiden Leerwerte.

Sodann wurde das arithmetische Mittel aus den zueinander gehörenden Wertepaaren der Doppelansätze gebildet und der Leerwert subtrahiert.

Die Angabe der Ausgangsaktivität erfolgte in $\mu\text{l CO}_2/30 \text{ min}$ bezogen auf 0,15 ml Serum.

Die Restaktivität in Prozent der Ausgangsaktivität ist durch das Verhältnis des ermittelten Wertes nach Vergiftung zum entsprechenden Wert ohne Vergiftung ausgedrückt. Auf die gleiche Weise wurde auch der zweite Versuchsablauf ausgewertet und aus der für jedes einzelne Serum zweifach bestimmten Serumcholinesterase- Restaktivität erneut das arithmetische Mittel gebildet.

g) Präzisionsbestimmung der Messung der

ChE- Hemmung durch DFP

Zur Überprüfung der eigenen Arbeits- und Meßgenauigkeit und zur Veranschaulichung der Präzision des verwendeten Meßverfahrens wurde die Serumcholinesterase- Ausgangs- und Restaktivität einer Versuchsperson bestimmt. Dazu wurden 15 Meßwerte, die innerhalb von zwei Tagen gewonnen wurden, verwendet und ausgewertet.

Berechnung der Werte für die Standardabweichung:

$$s_x = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

oder für die Berechnung mittels Rechner:

$$s_x = \frac{\sqrt{\sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^n x_i)^2}{n}}}{n-1}$$

Dabei gilt: s_x = Standardabweichung der Einzelwerte

n = Anzahl der Messungen

i = Nummer des Einzeldurchlaufes

x_i = einzelner Meßwert (Restaktivität)

$\bar{x}$ = arithmetischer Mittelwert der Ausgangs- bzw. Restaktivität

V_k = Variationskoeffizient

$$V_k = \frac{s \cdot 100}{\bar{x}}$$

Tabelle IV

Bestimmung der Standardabweichung anhand von 15
Messwerten einer Person:

Cholinesterase-		
i	Ausgangsaktivität	Restaktivität (in % der AA)
1	251,3	47,0
2	246,1	47,0
3	233,8	44,7
4	262,3	43,8
5	246,6	45,3
6	239,8	50,0
7	247,8	45,0
8	251,5	44,5
9	250,5	45,4
10	250,9	44,9
11	232,5	44,9
12	257,4	42,0
13	253,6	45,9
14	254,0	45,6
15	256,0	46,8

Auswertung der

Ausgangsaktivität: $\bar{x} = 248,9$ $s = 8,3$ $V_k = 3,33$

Restaktivität: $\bar{x} = 45,5$ $s = 1,78$ $V_k = 3,91$

2. Versuchsergebnisse

Die Versuchsergebnisse an 151 Blutspendern der Blutbank der Universitätspoliklinik Erlangen sind in Tabelle V dargestellt.

Tabelle V

Versuchsergebnisse eigener Messungen der Serumcholinesterase- Aktivität mit dem Substrat Butyrylcholin- jodid vor und nach Vergiftung mit DFP bei 151 Blut- spendern, geordnet nach steigender Restaktivität in Prozent der Ausgangsaktivität, und bei gleicher Restaktivität nach steigender Ausgangsaktivität (AA).

Nr.	Name	Ge- schlecht	Al- ter	Ausgangs- aktivität	Restaktivität	
				$\mu\text{l CO}_2 /$ 30 min	in $\mu\text{l CO}_2 /$ 30 min	% d. AA
1	Hornstein B.	w	22	105,3	2,5	2,4
2	Motschenbacher G.	m	31	94,3	5,5	5,8
3	Ehrlich B.	w	39	125,4	8,6	6,8
4	Böhner N.	m	28	119,6	9,1	7,6
5	Goppelt H.	w	35	114,9	8,9	7,7
6	Lootz Th.	m	20	105,5	8,3	7,9
7	Händel R.	m	18	153,7	12,5	8,1
8	Hummel R.	m	21	167,7	14,6	8,7
9	Süß E.	w	37	123,1	10,7	8,7
10	Löhr R.	m	28	160,4	14,4	9,0

Nr.	Name	Ge- schlecht	Al- ter	Ausgangs- aktivität	Restaktivität	
				$\mu\text{l CO}_2 /$ 30 min	$\mu\text{l CO}_2 /$ 30 min	in % d. AA
11	Löffler A.	w	21	158,1	14,3	9,1
12	Thoma R.	m	54	141,4	13,1	9,2
13	Weickmann G.	m	28	87,6	8,2	9,4
14	Calligaro L.	m	33	158,6	15,6	9,8
15	Wolf A.	w	26	162,6	16,7	10,3
16	Singer K.	m	36	156,1	16,2	10,4
17	Tröger U.	w	26	126,4	13,2	10,5
18	Hörnig S.	w	22	137,4	14,5	10,5
19	Seide B.	w	25	129,9	13,7	10,6
20	Schätzer H.	m	40	147,0	16,1	10,8
21	Schöberlein W.	m	30	148,6	16,3	10,9
22	Wohltmann D.	m	21	153,3	17,0	11,1
23	Held H.	m	22	156,3	17,7	11,3
24	Sparing E.	m	35	139,5	15,5	11,4
25	Benz R.	m	27	148,9	17,0	11,4
26	Kühnel B.	m	21	166,1	18,9	11,4
27	Kreiner D.	m	34	169,9	19,6	11,6
28	Eglmeier R.	w	22	137,6	16,0	11,8
29	Bachmann I.	w	21	141,2	16,6	11,9
30	Libesch G.	w	40	152,8	19,2	11,5
31	Rauh E.	w	23	141,6	17,8	12,6
32	Bachhofner J.	w	22	150,6	19,1	12,7
33	Dwemoh B.	m	34	170,0	21,3	12,7
34	WeiB Ch.	w	19	186,2	23,7	12,7

Nr.	Name	Ge- schlecht	Al- ter	Ausgangs- aktivität	Restaktivität	
				$\mu\text{l CO}_2 /$ 30 min	$\mu\text{l CO}_2 /$ 30 min	in % d. AA
35	Mann A.	m	28	159,2	20,7	12,9
36	Kuhn M.	w	37	141,7	18,5	13,1
37	Neubert E.	w	21	128,0	15,6	13,5
38	Müller B.	w	26	147,1	20,1	13,7
39	Pfannenschmidt W.	w	27	191,2	26,4	13,8
40	Gröschel R.	m	43	174,9	24,6	14,0
41	Hampl G.	m	26	139,3	22,0	14,3
42	Fischer W.	m	45	165,7	25,0	15,1
43	Stadter J.	m	43	170,6	25,8	15,1
44	Frischmann P.	m	26	149,9	22,7	15,2
45	Edelmann U.	m	22	179,5	27,3	15,2
46	Romasseau R.	m	31	187,9	28,0	15,2
47	Wirweizky I.	w	21	164,8	25,2	15,3
48	Entian H.	m	41	184,4	28,9	15,7
49	Donth A.	m	63	190,7	30,0	16,0
50	Zlatho L.	m	24	161,9	26,0	16,0
51	Lochner F.	m	24	162,3	26,0	16,1
52	Lootz M.	m	21	182,8	29,8	16,3
53	Gronau B.	m	42	185,3	30,6	16,5
54	Vomhof H.-J.	m	25	158,4	26,6	16,8
55	Roth H.	m	35	157,0	27,5	17,5
56	Buyha H.	m	45	190,5	33,4	17,5
57	Dümmler M.	w	19	194,5	34,7	17,9
58	Distler G.	w	19	202,0	36,0	17,9

Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Ausgangs- aktivität	Restaktivität	
				$\mu\text{l CO}_2 /$ 30 min	$\mu\text{l CO}_2 /$ 30 min	in % d. AA
59	Schleinig W.	m	39	185,6	33,4	18,0
60	Fiedler F.	m	22	189,4	34,2	18,0
61	Dalaher E.	m	26	184,4	33,7	18,3
62	Adomeit H.	m	37	179,6	33,5	18,7
63	Beyer W.	m	21	190,4	35,7	18,7
64	Hock R.	m	32	206,7	38,8	18,8
65	Geldmacher v.M.	w	55	161,7	30,8	19,0
66	Wilhelm D.	m	24	150,1	28,6	19,1
67	Menner J.	m	24	159,7	30,7	19,2
68	Breunig S.	m	40	194,4	37,3	19,2
69	Brune B.	m	34	180,8	35,0	19,3
70	Laible M.	m	23	186,6	36,1	19,4
71	Olbrich E.	m	34	203,9	39,5	19,4
72	Schmidt M.	m	26	148,2	28,8	19,4
73	Husch U.	m	33	214,2	41,8	19,5
74	Ernst A.	m	43	170,6	33,8	19,8
75	Wiehe M.	w	23	140,3	27,7	19,8
76	Noth E.	w	22	177,2	35,6	20,1
77	Göppinger M.	w	25	153,0	30,9	20,2
78	Eder B.	w	26	200,3	40,6	20,3
79	Sonntag E.	m	49	195,1	39,8	20,4
80	Drummer K.-H.	m	26	181,4	37,1	20,5
81	Klink-Degner G.	w	36	167,6	34,3	20,5
82	Lampe F.	w	21	185,1	38,6	20,8

Nr.	Name	Ge- schlecht	Al- ter	Ausgangs- aktivität	Restaktivität	
				ul CO ₂ / 30 min	ul CO ₂ / 30 min	in % d. AA
83	Pfahlert H.	m	41	191,8	40,4	21,1
84	Mosandl M.	w	43	184,3	39,0	21,2
85	Meier K.	m	27	196,0	41,6	21,2
86	Brüggemann C.	w	20	170,3	37,8	21,4
87	Paul U.-J.	m	26	196,9	43,2	21,9
88	Jungkunz	m	26	212,4	47,6	22,4
89	Slansky B.	m	43	192,6	43,4	22,5
90	Kopp H.	m	38	164,2	37,2	22,7
91	Friel Ch.	w	45	159,1	36,4	22,9
92	Bennig H.	m	21	188,7	43,3	22,9
93	Mosandl W.	m	49	201,8	46,4	23,0
94	Gradl A.	m	22	227,1	52,8	23,3
95	Walz V.	m	28	182,7	43,2	23,7
96	Lüneborg A.	m	25	189,0	45,5	24,1
97	Schiller D.	m	38	218,4	53,0	24,3
98	Falcke D.	m	44	205,1	50,0	24,4
99	Lang H.	w	26	180,7	44,3	24,5
100	Seitz H.	m	41	202,2	49,6	24,5
101	Buchner F.	m	18	193,2	47,4	24,5
102	Schnell L.	m	38	193,9	47,9	24,7
103	Kick A.	m	32	194,0	48,0	24,7
104	Eger F.	m	47	221,9	54,9	24,8
105	Tetens S.	m	22	206,5	52,0	25,2
106	Richter J.	m	27	201,2	51,8	25,8

Nr.	Name	Ge- schlecht	Al- ter	Ausgangs- aktivität	Restaktivität	
					$\frac{\mu\text{l CO}_2}{30 \text{ min}}$	$\frac{\mu\text{l CO}_2}{30 \text{ min}}$ in % d. AA
107	Janßen F.-M.	m	24	201,5	52,4	26,0
108	Hubeny S.	m	42	196,0	51,1	26,1
109	Hentschel P.	m	30	211,4	56,0	26,5
110	Müller G.	m	21	191,7	51,4	25,8
111	Regenfuß H.	m	37	228,8	61,5	26,9
112	Viehmann K.	m	21	185,5	50,4	27,2
113	Knecht P.	m	24	188,0	51,1	27,2
114	Wolf U.	m	29	215,5	58,6	27,2
115	Mehl M.	m	23	203,9	55,7	27,3
116	Friedel W.	m	22	177,3	48,5	27,4
117	Haumann A.	m	48	194,5	53,7	27,6
118	Dippel S.	w	27	232,1	64,3	27,7
119	Lahuec P.	m	28	224,0	62,3	27,7
120	Kaufmann F.	m	23	235,6	65,9	28,0
121	Zink G.	m	47	231,0	64,8	28,0
122	Viktorin E.-F.	m	41	222,8	62,6	28,1
123	Müller V.	w	20	177,0	49,9	28,2
124	Schardt H.	m	45	214,3	61,4	28,7
125	Neumann P.	m	31	197,6	50,9	28,8
126	Glas R.	m	24	214,1	62,0	29,0
127	Dittrich E.	w	16	190,6	55,4	29,0
128	Fuchs R.	m	44	209,7	62,1	29,6
129	Rödl K.	m	31	184,3	55,6	30,2
130	Mauruschat H.	m	46	239,1	72,2	30,2

Nr.	Name	Ge- schlecht	Al- ter	Ausgangs- aktivität		Restaktivität in	
				$\mu\text{l CO}_2$ 30 min	$\mu\text{l CO}_2$ 30 min	$\mu\text{l CO}_2$ 30 min	% d. AA
131	Kimmel K.	m	63	240,1	74,1	30,8	
132	Ziegler S.	m	43	206,0	64,0	31,1	
133	Elzer E.	w	35	174,8	54,6	31,2	
134	Eichhorn M.	m	24	220,0	68,7	31,3	
135	Weiß K.	m	28	228,7	74,6	32,6	
136	Mühlfriedel H.-W.	m	20	219,5	73,1	33,3	
137	Ringer R.	m	42	216,7	73,4	33,9	
138	Felder H.	m	59	250,3	87,5	34,9	
139	Waßer F.	m	25	199,6	70,1	35,1	
140	Firschke M.	m	31	235,4	84,7	36,0	
141	Schamberger W.	m	30	221,1	79,7	36,1	
142	Niesel A.	m	38	251,0	92,7	36,9	
143	Eigert	m	36	258,7	95,6	37,0	
144	Nöring U.	m	54	241,5	94,5	39,1	
145	Gügel J.	m	43	233,3	91,8	39,4	
146	Rohloff E.	m	48	223,3	88,2	39,5	
147	Schröder H.-J.	m	43	235,8	93,5	39,6	
148	Laban L.	m	47	230,8	91,8	39,8	
149	Illigmann H.	m	46	248,3	101,0	40,7	
150	Fick P.	m	36	257,7	133,9	52,0	
151	Schletter E.	m	44	254,3	139,2	54,8	

D AUSWERTUNG

Um die Ergebnisse auszuwerten, wurden sie in Gruppen eingeteilt und mit den Abbildungen 2,3 und 4 drei Histogramme erstellt.

Dabei blieb jeweils die Ordinate zur Ermittlung der Häufigkeitsverteilungen unverändert.

Auf der Abszisse in Abbildung 2 wurde die Restaktivität in Prozent der Cholinesterase- Ausgangsaktivität aufgetragen.

Um die Frage nach einer Korrelation der Cholinesterase- Ausgangs- und Restaktivität zu klären, wurde mit Abbildung 3 die Häufigkeitsverteilung der Restaktivitäten in $\mu\text{l CO}_2/30 \text{ min}$ und mit Abbildung 4 die Häufigkeitsverteilung der Differenz von Ausgangs- und Restaktivitäten gebildet.

Abbildung 5 ist ein Korrelationsdiagramm der Serumcholinesterase- Ausgangs- und Restaktivitäten von 151 Probanden, wobei die Restaktivität in Prozent der Ausgangsaktivität ausgedrückt ist.

Abbildung 2

Häufigkeitsverteilung der Serumcholinesterase-
Restaktivität in Prozent der Ausgangsaktivität
von 151 Probanden:

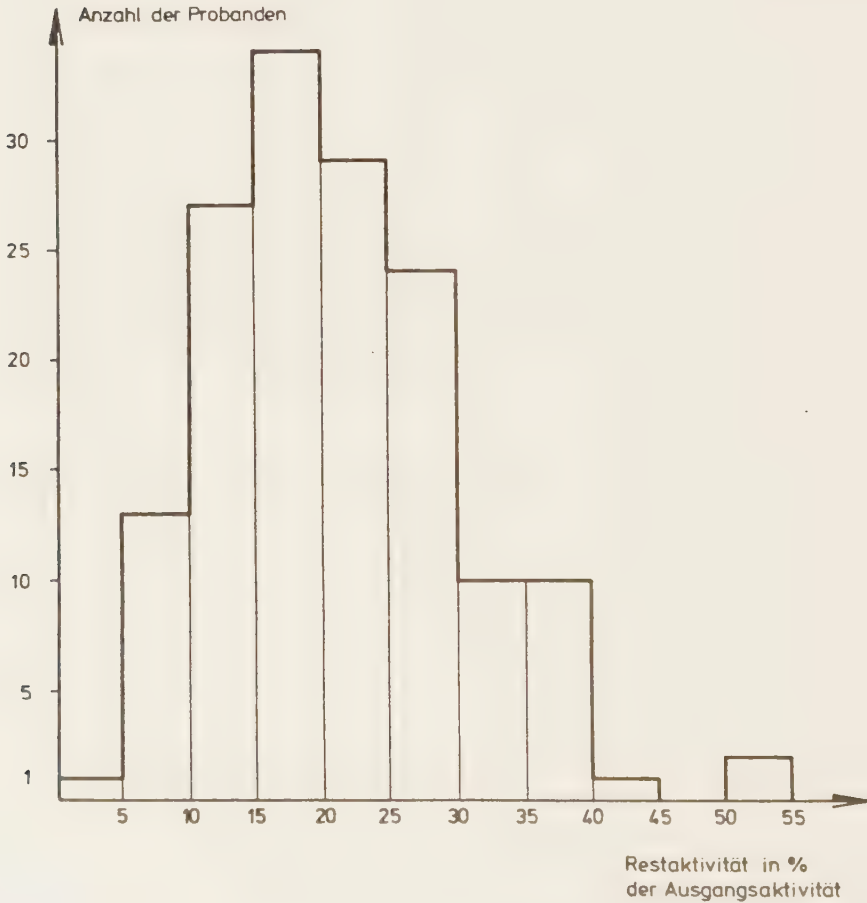


Abbildung 3

Häufigkeitsverteilung der Serumcholinesterase-
Restaktivität in $\mu\text{l CO}_2/30 \text{ min}$ von 151 Probanden:

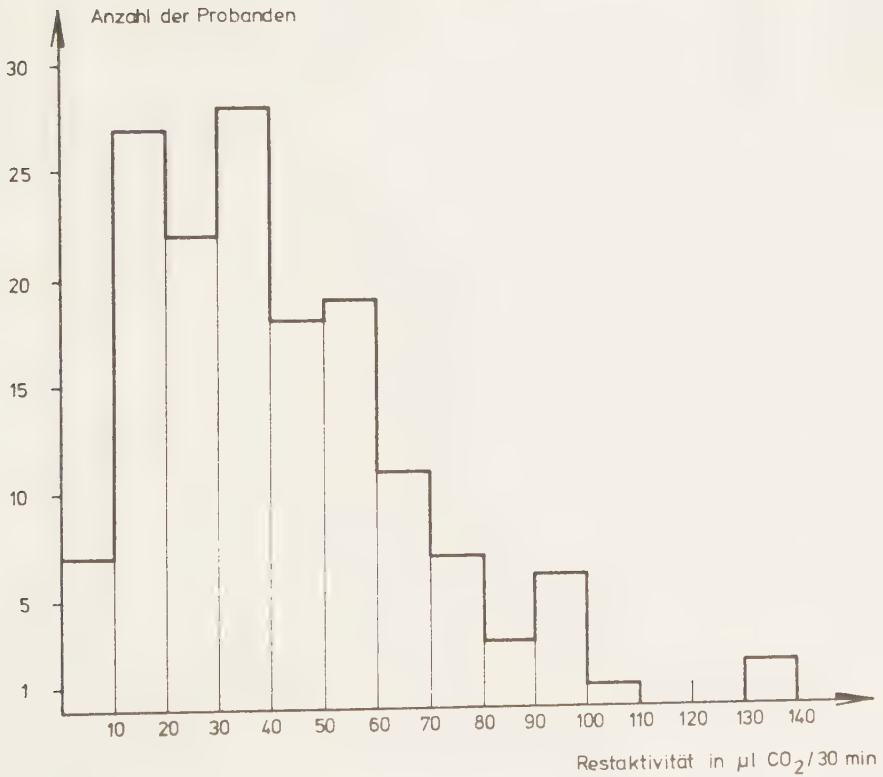
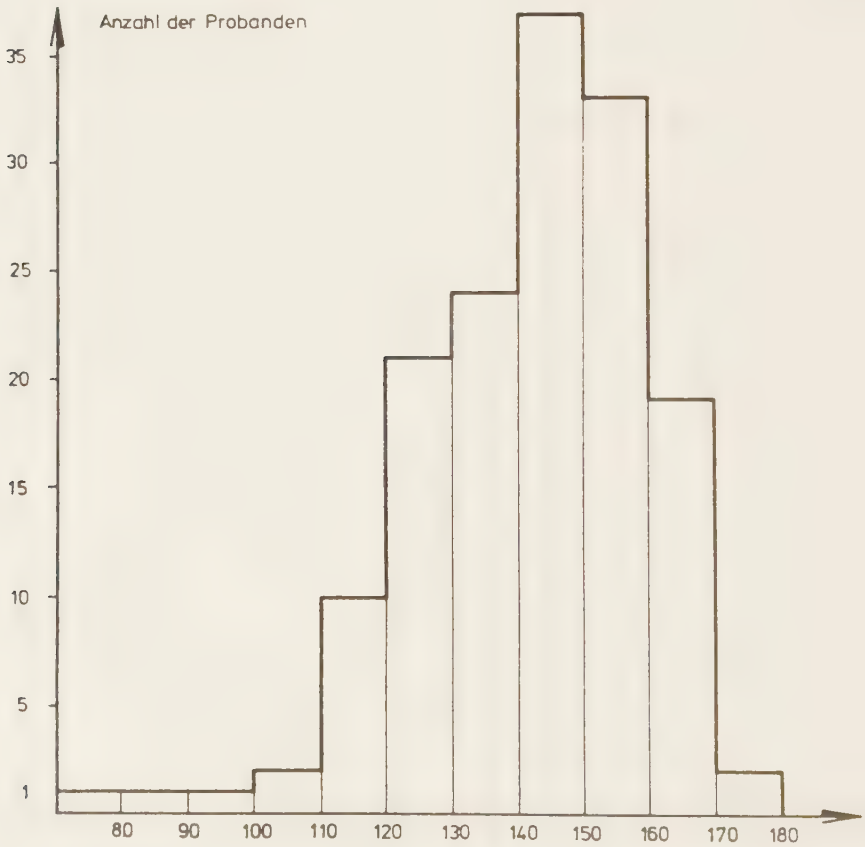


Abbildung 4

Häufigkeitsverteilung der Differenz der Serumcholinesterase-Ausgangs- und Restaktivitäten in $\mu\text{l CO}_2/30 \text{ min}$ von 151 Probanden:



AA = Ausgangsaktivität

AA-RA in $\mu\text{l CO}_2/30 \text{ min}$

RA = Restaktivität

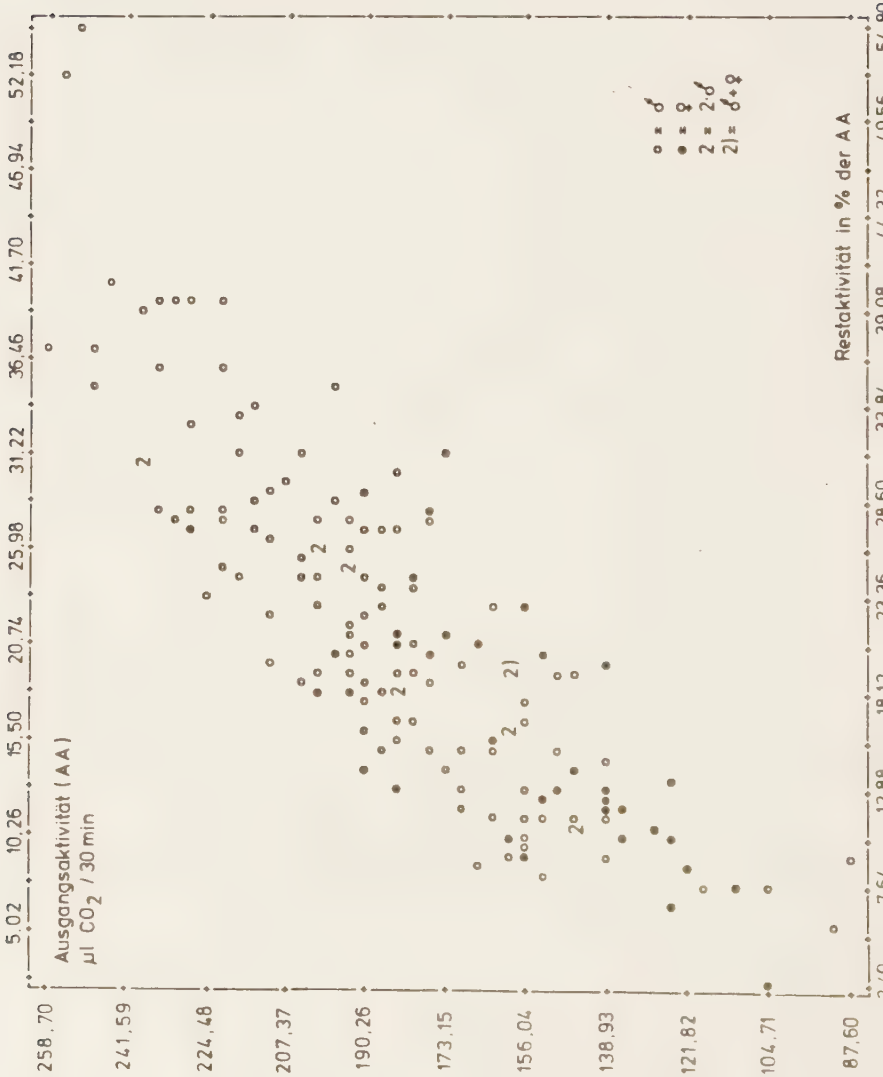
Die Häufigkeitsverteilung der Serumcholinesterase-Restaktivitäten in Prozent der Ausgangsaktivitäten (Abb. 2) weist deutlich auf eine unimodale (Gauß'sche) Verteilung hin.

Vergleicht man Abb. 2 mit Abb. 3, so fällt die große Ähnlichkeit beider Histogramme auf. Die Häufigkeitsverteilung der Restaktivitäten, sowohl in Prozent der Ausgangsaktivitäten als auch in $\mu\text{l CO}_2/30 \text{ min}$, läßt nicht nur eine unimodale Verteilung vermuten sondern auch eine große Abhängigkeit von der jeweiligen Ausgangsaktivität. Bei einer geringen Korrelation der Ausgangs- und Restaktivitäten würden sich beide Histogramme deutlich voneinander unterscheiden.

Einen weiteren graphischen Hinweis auf die Korrelation von Ausgangs- und Restaktivitäten gibt das Histogramm (Abb. 4), das aus der Häufigkeitsverteilung der Differenz der Serumcholinesterase- Ausgangs- und Restaktivitäten erstellt wurde. Es weist auf eine Gauß'sche Verteilung hin, welche die Korrelation von Ausgangs- und Restaktivitäten hervorhebt. Das Bild im Histogramm nähert sich einer Geraden, parallel zur Ordinate, bei der sich ein Korrelationskoeffizient von $r = 1$ ergibt. Wäre keine oder eine geringe Korrelation vorhanden, würde sich das Bild im Histogramm einer Parallelen zur Abszisse nähern.

Abbildung 5

Korrelationsdiagramm der Serumcholinesterase-
Ausgangs- und Restaktivitäten (in Prozent der
Ausgangsaktivitäten) von 151 Probanden:



Trägt man die an 151 Probandenseren gewonnenen Ergebnisse der vorausgegangenen Tabelle in ein Koordinatensystem ein, auf dessen Ordinate die Cholinesterase-Ausgangsaktivität und auf dessen Abszisse die Restaktivität, nach Vergiftung mit DFP in $4,80 \cdot 10^{-9}$ molarer Konzentration, in Prozent der Ausgangsaktivität aufgetragen ist, so fällt auf, daß hier anders als bei der Paraoxonase eine relativ starke Korrelation gegeben ist. Die mathematische Auswertung der Versuchsergebnisse mittels einer Korrelationsberechnung ergab einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,848$ und den transformierten Korrelationskoeffizienten von $r' = 0,855$.

E DISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG

Aufgabe dieser Arbeit war es, Untersuchungen zur Korrelation der Serumcholinesterase- Ausgangsaktivität und der Restaktivität nach Vergiftung mit DFP durchzuführen.

Mit Hilfe der Anti-ChE-Technik (Geldmacher- von Mallinckrodt et al., 1969) und einem DFP-Giftansatz ($c = 4,80 \cdot 10^{-9} M$) wurden die Seren von 151 Probanden überprüft.

Die in den Histogrammen (Abb.2,3,4) dargestellten Restaktivitäten beweisen die unimodale Verteilung im Gegensatz zu dem für die Paraoxonase typischen Polymorphismus beim Abbau des Paraoxons.

Aus den Histogrammen wie auch aus dem Korrelationsdiagramm (Abb.5) wird die Korrelation der Serumcholinesterase- Ausgangs- und Restaktivitäten ersichtlich. Die mathematische Auswertung der Versuchsergebnisse mittels einer Korrelationsberechnung ergab einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,848$ und den transformierten Korrelationskoeffizienten von $r' = 0,855$.

Die graphischen Darstellungen und die mathematischen Berechnungen beweisen, daß durch die zugeführte DFP-Menge in den Versuchen ein gewisser Anteil der Serumcholinesterase vergiftet wird, jedoch möglicherweise nicht nur im Sinne einer strengen Titration. In einem

solchen Falle wäre ein höherer Korrelationskoeffizient und eine weniger breite Streuung zu erwarten gewesen.

Die von Augustinsson und Heimbürger (1954 a und e) und von Mounter (1954) gemachten Aussagen über einen gemeinsamen Abbau von DFP und Paraoxon durch die Paraoxonase können nach den vorher beschriebenen Untersuchungen nicht bestätigt werden.

In Abb. 5 fällt im übrigen auf, daß weibliche Probanden überwiegend eine niedrigere Cholinesterase-Aktivität aufweisen als männliche und dementsprechend eine niedrigere Restaktivität.

Geldmacher- von Mallinckrodt et al. (1979) stellten nahezu keinen Einfluß des Geschlechts auf die Cholinesterase- Restaktivität nach Vergiftung mit Paraoxon fest. Die Restaktivitäten der Frauen lagen im Durchschnitt geringfügig höher, was schon der Wilcoxon-Test (Walter, 1975) ergab.

Sidell und Kaminskis (1975) haben jedoch beobachtet, daß im Mittel die normale Serumcholinesterase- Aktivität bei Frauen geringer ist als bei Männern. Die Häufigkeit der weiblichen Probanden bezüglich der Restaktivität erscheint trotzdem auffällig. Hier könnte eine spezifisch geschlechtsgebundene Reaktion auf DFP eine Rolle spielen. Aufgrund der kleinen Anzahl weiblicher Probanden bleibt es notwendig, hierüber weitere Untersuchungen durchzuführen.

F BIBLIOGRAPHIE

1. Aldridge, W.N.:

Serum esterases. 1. Two types of esterases (A and B) hydrolysing p-nitrophenyl-acetate, proprionate and butyrate, and a method for their determination.

Biochem. J. 53, 110 (1953 a)

2. Aldridge, W.N.:

Serum esterases. 2. An enzyme hydrolysing diethyl-p-nitrophenyl-phosphate (E 600) and its identity with the A-esterase of mammilian sera.

Biochem. J. 53, 117 (1953 b)

3. Ammon, R.:

Die fermentative Spaltung des Acetylcholins.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 233, 486 (1934)

4. Augustinsson, K.-B. and Heimbürger, G.:

The enzymatic hydrolysis of organophosphorus compounds.

Biochem. Biophys. Acta 13, 303 (1954 a)

5. Augustinsson, K.-B. and Heimbürger, G.:

Enzymatic hydrolysis of organophosphorus compounds.

I. Occurence of enzymes hydrolysing dimethylamido-ethoxyphosphoryl cyanide (Tabun).

Acta Chem. Scand. 8, 753 (1954 b)

6. Augustinsson, K.-B. and Heimbürger, G.:
Enzymatic hydrolysis of organophosphorus compounds.
II. Analysis of reaction products in experiments
with Tabun and some properties of blood plasma
tabunase.
Acta Chem. Scand. 8, 762 (1954 c)
7. Augustinsson, K.-B. and Heimbürger, G.:
Enzymatic hydrolysis of organophosphorus compounds.
III. Effect of cholinesterase inhibition and
inhibition of cholinesterase in the presence of
tabunase.
Acta Chem. Scand. 8, 915 (1954 d)
8. Augustinsson, K.-B. and Heimbürger, G.:
Enzymatic hydrolysis of organophosphorus compounds.
IV. Specifity studies.
Acta Chem. Scand. 8, 1533 (1954 e)
9. Augustinsson, K.-B. and Heimbürger, G.:
Enzymatic hydrolysis of organophosphorus compounds.
V. Effect of phosphorylphosphatase on the inacti-
vation of cholinesterase by organophosphorus
compounds in vitro.
Acta Chem. Scand. 9, 310 (1955)

10. Augustinsson, K.-B. and Heimbürger, G.:
Enzymatic hydrolysis of organophosphorus compounds.
VII. The stereospecificity of phosphorylphosphatase.
Acta Chem. Scand. 11, 1371 (1957)
11. Dumbach, J.:
Statistische Analyse zur Genetik der menschlichen
Serumparaoxonase (E.C. 3.1.1.2.).
Dissertation, Erlangen, (1976)
12. Erdmann, W. D. and Latki, O.:
Vergiftung mit Diisopropylfluorophosphat (DFP).
Arch. Toxicol. 18, 151 (1960)
13. Friedberg, K.D. und Sakai, F.:
Spezifischer Nachweis von Vergiftungen mit Alkyl-
phosphaten (E 600, E 605, Systox) im Blut und
Hirngewebe mit Hilfe eines fermentreaktivierenden
Antidots (Pyridin-Aldoxim-Methyljodid = PAM).
Dtsch. Z. ges. gericht. Med. 47, 580 (1958)
14. Geldmacher v. Mallinckrodt, M. und Lindorf, H.H.:
Unterschiedliche Reaktion menschlicher Serum-
cholinesterasen mit Alkylphosphaten.
Vortrag auf der 48. Tagung der Deutschen Gesell-
schaft für Rechtsmedizin in Berlin, 6.-9.10.1969

15. Geldmacher v. Mallinckrodt, M., Rabast, U. und
Wenzel, J.H.:

Unterschiedliche Reaktion menschlicher Serum-
Cholinesterase mit E 600.

Arch. Toxicol. 45, 223 (1968)

16. Geldmacher v. Mallinckrodt, M., Baumgartner, W.,
Fetenyi, L., Burgis, H., Indorf, H.H. und
Metzner, H.:

Korrelation zwischen der unterschiedlichen Ver-
giftbarkeit der Serum-Cholinesterase durch E 600
und der Aktivität des E 600-spaltenden Enzym-
Systems in menschlichen Seren.

Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 353, 217 (1972)

17. Geldmacher v. Mallinckrodt, M., Fetenyi, L.,
Flügel, M., Burgis, H., Dietzel, E., Metzner, H.,
Nirschl, R. und Penner, C.:

Zur Spezifität der menschlichen Serum-Paraoxonase.

Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 354, 337 (1973)

18. Geldmacher v. Mallinckrodt, M., Hommel, G. and
Dumbach, J.:

On the genetics of the human serum paraoxonase
(E.C. 3.1.1.2).

Hum. Genet. 50, 313 (1979)

19. Goedde, H.W., Doenicke, A. und Altland, K.:
Pseudocholinesterasen.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1967)
20. IUPAC-IUB-Commission on Biochemical Nomenclature
(CBN):
Nomenklatur multipler Enzymformen, Empfehlungen 1971.
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 353, 852 (1972)
21. Krisch, K.:
Enzymatische Hydrolyse von Diäthyl-p-nitrophenyl-
phosphat durch menschliches Serum.
Z. Klin. Chem. klin. Biochemie 6, 41 (1968)
22. Lindorf, H.H.:
Untersuchungen zur Ursache der unterschiedlichen
Reaktion menschlicher Serum-Cholinesterasen mit
E 600 (O,O-Diäthyl-O-(p-nitrophenyl)-phosphat.
Dissertation, Erlangen, (1971)
23. Mazur, A. and Bodansky, O.:
The mechanism of in vitro and in vivo inhibition
of cholinesterase activity by diisopropylfluoro-
phosphate.
J. Biol. Chem. 163, 261 (1946 a)

24. Mazur, A. and Bodansky, C.:

An enzyme in animal tissues capable of hydrolysing the phosphorus-fluorine bond of alkyl-fluorophosphates.

J. Biol. Chem. 164, 271 (1946 b)

25. Negerle, U.:

Vergleichende Untersuchungen zur optimalen Bestimmung der Paraoxonasetypen im menschlichen Serum mit verschiedenen Substraten.

Dissertation, Erlangen, (1975)

26. Moore, W.K.S.:

Two cases of poisoning with di-isopropyl-fluorophosphate (D.F.P.).

Brit. J. industr. Med. 13, 214 (1956)

27. Schlaak, M.:

Schwere Vergiftung mit Diisopropylfluorophosphat.

Arch. Toxicol. 22, 155 (1966)

28. Sedan, J.:

Intoxications par le D.F.P., observées en séries dans un laboratoire de Biochimie.

Ann. ocul 185, 903 (1952)

29. Sidell, F.R. and Kaminskis, A.:

Influence of age, sex and oral contraceptives on
human blood cholinesterase activity.

Clin. Chem. 21, 1393 (1975)

30. Süllmann, E.:

Manometrische Methoden zur Untersuchung des
Gewebsstoffwechsels.

in: Lang, K. und Lehnartz, E. Hrgb.:

Handbuch der physiologisch- und pathologisch
chemischen Analyse, Bd. IV, Teil a:

Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1964)

31. Walter, E.:

Biomathematik für Mediziner.

B.G. Teubner, Stuttgart (1975)

An dieser Stelle erlaube ich mir, Herrn Prof. Dr. H.-B. Wuermeling meinen Dank auszusprechen für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes, insbesondere aber für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Besonders herzlich danke ich Frau Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher- v.Mallinckrodt für die Überlassung des Themas und ihre bereitwillige Unterstützung bei der Verfassung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Personalien: Ulrich Wolf

geb. am 06. März 1949 in Jüterbog

Staatsangehörigkeit: deutsch

verheiratet, ein Kind

Eltern:

Johann Wolf, Maschinenschlosser, verst. 1976

Hilde Wolf, geb. Walther, verst. 1974

Ausbildung: 1955 bis 1960 Volksschule in Jüterbog,

Tegernheim, Regensburg

1960 bis 1966 Goethe-Gymnasium in Regensburg

mit Abschluß der Mittleren Reife

1966 bis 1968 Ausbildung bei der DBP als

Beamter des Mittleren Dienstes

1968 Prüfung und Übernahme in den Mittleren

Postdienst

1969 bis 1970 Wehrpflicht bei der Bundeswehr

1972 bis 1975 Abendgymnasium in Regensburg

1975 Abitur am Abendgymnasium in Regensburg

WS 1975/76 Immatrikulation an der Universität

Erlangen-Nürnberg, Studienfach Zahnmedizin

1976 Vorphysikum in Erlangen

1978 Physikum in Erlangen

1980 Staatsexamen in Erlangen

